

## Les traitements du cancer

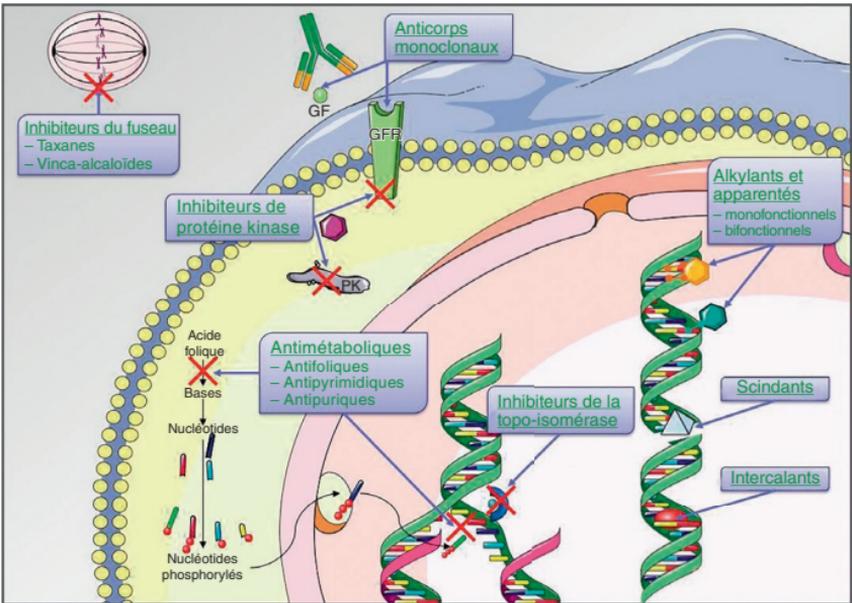
### Les traitements médicaux

À ce jour, il existe **plusieurs familles médicamenteuses** d'anticancéreux : les chimiothérapies, les thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux conjugués à un cytotoxique, l'immunothérapie et l'hormonothérapie.

Il est important de **connaître la famille du médicament** car de cette appartenance découleront le mode d'action du médicament et les principaux effets secondaires associés.

### Les chimiothérapies

Les chimiothérapies ont une action cytotoxique. Elles agissent en empêchant la multiplication et la prolifération des cellules cancéreuses, dans le but de provoquer la mort cellulaire. Ces traitements sont classés selon leurs modes d'action sur le cycle cellulaire et touchent aussi toutes cellules en cours de répllication, c'est-à-dire les cellules cancéreuses et les cellules saines, d'où les importantes toxicités (figure 2.1).



**Figure 2.1.** Les différents modes d'action des thérapies cytotoxiques.

Source : Anticancéreux : les points essentiels, 12 mai 2023. Document disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>.

*Les anticancéreux injectables en un coup d'œil*

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous les droits sont réservés, y compris ceux relatifs à l'exploration de textes et de données, à la formation en intelligence artificielle et aux technologies similaires.

## Action sur l'ADN

### Les agents alkylants

Ils se lient spécifiquement à l'ADN en créant des ponts covalents au sein d'un même brin d'ADN ou entre deux brins d'ADN. La réplication de l'ADN s'en trouve altérée, la cellule ne peut plus se diviser, le cycle cellulaire est stoppé, la cellule meurt par apoptose.

**Dans cette famille des agents alkylants, on retrouve (pour les plus fréquents) :**

- **les dérivés du platine** : cisplatine, carboplatine, oxaliplatine ;
- **les moutardes à l'azote** : cyclophosphamide (Endoxan®), ifosfamide (Holoxan®) ;
- **les triazènes** : dacarbazine (Déticène®), témozolomide (Temodal® par voie orale), procarbazine (Natulan®) ;
- **les nitroso-urées** : carmustine (Bicnu®), fotémustine (Muphoran®), lomustine (Belustine® per os) ;
- **les alkylants-like** : trabectidine (Yondelis®) ;
- **les aziridines** : mitomycine C (Amétycine®).

### Les antimétabolites

Les antimétabolites prennent la place des purines ou des pyrimidines qui sont des nucléotides, composants élémentaires de l'ADN ou de l'ARN. En se substituant aux bases nucléotidiques, les antimétabolites entraînent une inhibition de la réplication/transcription de l'ADN, arrêtant ainsi le développement et la division cellulaire. Ils sont actifs principalement en phase S du cycle cellulaire et ont une meilleure efficacité lorsqu'ils sont administrés de manière prolongée ; perfusion continue ou administration réitérée.

**Les antimétabolites sont :**

- **les antiprimidiques** : 5-fluoro-uracile (5FU) (Fluoro-uracile®), gemcitabine (Gemzar®) ;
- **les antipurines** : fludarabine (Fludara®) ;
- **les antifolates** qui bloquent la synthèse des bases puriques : méthotrexate, pémétréxed (Alimta®).

### Les inhibiteurs des topo-isomérases I et II

Les topo-isomérases sont des enzymes capables de couper un brin d'ADN (topo-isomérase I) ou les deux brins d'ADN (topo-isomérase II), de façon à permettre l'enroulement ou de désenroulement de l'ADN. Les inhibiteurs des topo-isomérases vont s'opposer à cette action en se liant à ces enzymes, pour aboutir à la mort cellulaire.

- Les inhibiteurs de la topo-isomérase I sont :
  - irinotécan (Campto®) ;
  - topotécan (Hycantin®).
- Les inhibiteurs de la topo-isomérase II sont :
  - étoposide (Vepeside®, Celtop® par voie orale) ;
  - les antibiotiques cytotoxiques : doxorubicine adriamycine, épirubicine, doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx®).

## Action sur le fuseau

Les **inhibiteurs du fuseau** (communément appelés "poisons du fuseau") ou **alcaloïdes végétaux** bloquent la division cellulaire en empêchant la formation du fuseau lors de la phase de mitose, ce qui aboutit à la mort cellulaire.

**Les inhibiteurs du fuseau sont :**

- les vinca-alcaloïdes (Vincristine®);
- les taxanes (issu de l'If) : paclitaxel (Taxol®), docétaxel (Taxotère®), nabpaclitaxel (Abraxane®), cabazitaxel (Jevtana®);
- l'éribuline (Halaven®).

## Inhibiteurs du protéasome

Le protéasome est un complexe de protéines qui permet l'adaptation d'une cellule à son environnement et à des fonctions variées. Les dysfonctionnements dans les mécanismes du protéasome entraînent des pathologies dont le cancer. **Une inhibition du protéasome** réduit la prolifération et la survie des cellules malignes.

**Inhibiteurs du protéasome** : carfilzomib (Kyprolis®).

## Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées ciblent spécifiquement la tumeur, et non plus les cellules saines. Elles se fixent sur un récepteur spécifique de la cellule tumorale de façon à exploiter certains points de faiblesse des cellules. Elles peuvent s'employer seules ou être associées à une chimiothérapie.

## Les TKI (inhibiteurs de tyrosine kinase)

Les TKI sont des « petites molécules » qui peuvent traverser la membrane de la cellule pour en bloquer une fonction déterminée. **Leurs noms se terminent en « ib »** pour « inhibition ». Ils sont administrés par voie orale.

**Exemples de TKI** : imatinib (Glivec®), erlotinib (Tarceva®), sunitinib (Sutent®), gefitinib (Iressa®), osimertinib (Tagrisso®), nilotinib (Tasigna®), ibrutinib (Imbruvica®).

Ces traitements oraux sont pris au domicile mais nécessitent dans un premier temps un suivi hospitalier, le plus souvent avec des infirmiers de coordination et des outils numériques (applications numériques, messageries). Le patient doit apprendre à gérer son traitement et les effets indésirables qui y sont liés. Le médecin traitant, le pharmacien d'officine et l'infirmier libéral prennent le relais après quelques semaines, les oncologues intervenant en recours en cas de besoin.

## Les inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP (poly [ADP-ribose] polymérase) sont des composés chimiques qui agissent comme inhibiteur enzymatique. Ils peuvent être proposés dans le traitement d'un cancer lié à une mutation BRCA. Ils sont utilisés par voie orale.

**Exemples d'inhibiteurs de PARP** : olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib. Ce sont également des thérapies orales.

### Les inhibiteurs des cyclines CDK 4/6

Les inhibiteurs des cyclines CDK 4/6 (inhibiteur de kinase cycline-dépendante) sont des thérapies orales qui agissent sur la réplication des cellules tumorales.

**Exemples d'inhibiteurs des cyclines CDK 4/6** : palbociclib, abémaciclib, ribociclib.

### Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux, dont les noms se terminent en « mab » pour « *monoclonal antibody* », sont des substances chimiques, des protéines de synthèse produites à partir de cellules animales génétiquement modifiées, sélectionnées pour leur capacité à produire un anticorps particulier dirigé contre une cible spécifique (d'où le préfixe « mono- »). Ils sont administrés par voie injectable.

#### Les anti-EGFR

Les anti-EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) agissent au niveau des récepteurs de l'EGF, un facteur de croissance épidermique humain. Les traitements en question vont désactiver les enzymes (des *kinases*) qui favorisent la division cellulaire.

**Exemples d'anti-EGFR** :

- cétuximab (Erbix<sup>®</sup>);
- panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>).

#### Les anti-VEGF

Les anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) agissent sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Ce sont des antiangiogéniques. Les tumeurs cancéreuses ont la faculté de s'envelopper d'un système vasculaire parallèle constitué de néovaisseaux pour accélérer leur croissance, c'est ce qu'on appelle « l'angiogenèse ». Les antiangiogéniques agissent sur la vascularisation des tumeurs pour inhiber cette angiogenèse, et priver les tumeurs de ressources vitales (oxygène et nutriments).

**Exemples d'anti-VEGF** :

- bévacizumab (Avastin<sup>®</sup>);
- aflibercept (Zaltrap<sup>®</sup>).

#### Les anti-CD20

Les anti-CD20 se lient à l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B pour entraîner la lyse de ces lymphocytes et une mort cellulaire par apoptose.

**Exemples d'anti-CD20** :

- rituximab (Mabthera<sup>®</sup>, Truxima<sup>®</sup>, Rixathon<sup>®</sup>, Ruxience<sup>®</sup>);
- obinituzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>);
- ofatumumab (Arzerra<sup>®</sup>).

#### Les anti-CD30

Les anti-CD30 se lient à l'antigène CD30

**Exemples d'anti-CD30 :**

- brentuximab védotin (Adcetris®);
- le védotin étant un ADC (voir ci-dessous « Les ADC »).

**Les anti-HER2**

Les anti-HER2 : HER2 est une protéine naturellement présente dans l'organisme. Les cellules qui surexpriment HER2 (facteur de croissance de l'épithélium humain) sont dites HER2+. Les anti-HER2 sont des thérapies ciblées qui vont spécifiquement bloquer HER2. On estime qu'il y a entre 15 et 25 % de cancers HER2 positifs. Ces tumeurs répondent favorablement aux traitements actuels avec de très bons résultats.

**Exemples d'inhibiteurs de HER2 :**

- trastuzumab (Herceptin®, Herzuma®, Kanjinti®, Ontruzant®);
- pertuzumab (Perjeta®);
- trastuzumab emtansine : TDM1 (Kadcyla®), associé à un ADC;
- trastuzumab déruxtécán (Enhertu®), également associé à un ADC.

**Les ADC**

Les ADC, ou anticorps drogue-conjugués, combinent les capacités de ciblage des anticorps monoclonaux et la capacité de destruction du cancer des médicaments cytotoxiques, ils ont les mêmes toxicités que les chimiothérapies.

**Exemples d'ADC :** enfortumab védotin; sacituzumab govitecan; trastuzumab déruxtécán.

**L'immunothérapie**

L'immunothérapie ne s'attaque pas aux cellules cancéreuses comme la chimiothérapie ou les thérapies ciblées. L'immunothérapie réactive et stimule les défenses naturelles de l'organisme pour qu'elles reconnaissent les cellules tumorales comme étrangères dans le but de les détruire ou de les contrôler.

Il y a deux types d'immunothérapie :

1. Une immunothérapie qui réactive le système immunitaire avec les anticorps monoclonaux, substances biologiques produites par des cellules animales mises en culture. On lève l'inactivation du système immunitaire, qui peut donc à nouveau combattre la cellule tumorale.

**Exemples d'immunothérapies :**

- A. Anti-CTLA4 : ipilimumab (Yervoy®) qui interagit avec l'antigène 4 des lymphocytes T.
- B. Anti-PD-1 : pembrolizumab (Keytruda®), anticorps monoclonal humanisé, nivolumab (Opdivo®).
- C. Anti-PD-L1 : durvalumab (Imfinzi®), atézolizumab (Tecentriq®).

2. Une immunothérapie appelée cellules CAR-T (*Chimeric Antigenic Receptor T*). Les CAR-T sont des cellules immunitaires (des lymphocytes T), qui sont extraites du patient puis modifiées *ex vivo* afin de les rendre plus compétentes lors de la réinjection au patient. Ils sont développés grâce au génie génétique : ce sont des OGM (organismes génétiquement modifiés); on modifie génétiquement les lymphocytes T du patient pour leur donner la capacité de reconnaître et d'attaquer les cellules cancéreuses. Ces médicaments faits sur mesure sont produits à partir de propres cellules immunitaires des patients. Cette technologie de pointe qui est extrêmement coûteuse et dangereuse n'est réalisée que dans de rares centres autorisés.

## L'hormonothérapie

Certains cancers sont hormonodépendants ou hormonosensibles (prostate, testicule, sein, thyroïde, endomètre, ovaire).

Les hormones jouent un rôle dans la prolifération des cellules cancéreuses. L'hormonothérapie consiste en un blocage de la synthèse des hormones ou un blocage de l'action de l'hormone sur son récepteur. Ce type de thérapie est donnée par voie orale et dans certains cas par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

- **Les anti-œstrogènes** empêchent les œstrogènes de stimuler les cellules cancéreuses en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux des cellules ou en abîmant ces récepteurs (tamoxifène, fulvestrant, faslodex).
- **Les analogues de la LH-RH** suppriment la production des hormones féminines par les ovaires, ou bloquent la production de la testostérone par les testicules (goséréline, leuproréline, triptoréline).
- **Les antiaromatases**, chez la femme ménopausée, empêchent la fabrication des œstrogènes (létrozole, anastrozole, exémestane).
- **Les antiandrogènes** bloquent les récepteurs de la testostérone (bicalutamide, cyprotérone, nilutamide).

## Les traitements non médicaux

### La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement qui consiste à administrer de façon locorégionale des rayonnements ionisants pour réduire ou ralentir la croissance des tumeurs ou pour prévenir une rechute locale ou ganglionnaire. L'émission de rayons est le plus souvent fractionnée; elle peut aussi se faire *in situ*, en peropératoire, selon les indications. Elle peut entraîner des réactions inflammatoires locales secondaires (peau, intestins). La radiothérapie est utilisée à visée curative, palliative, ou antalgique, notamment sur les métastases osseuses.

## La curiethérapie

La curiethérapie est un traitement qui consiste à placer une source radioactive dans une cavité naturelle de l'organisme proche de la tumeur, pour une irradiation localisée.

Elle est indiquée essentiellement pour les cancers de la prostate, les tumeurs gynécologiques, les tumeurs ORL, et souvent complète une radiothérapie externe.

Comme pour la radiothérapie, des lésions locales et des effets secondaires sont rapportés post-traitement, cependant, son action très localisée a l'avantage de préserver les tissus sains avoisinants, ce qui fait de la curiethérapie un traitement à visée conservatrice très intéressant.

## La radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle est une spécialité qui utilise les moyens de l'imagerie pour permettre des actes diagnostiques et des actes thérapeutiques (radiofréquence, cryothérapie, chimioembolisation...).

- **La radiofréquence** est une technique de destruction tumorale thermique percutanée qui permet, sous anesthésie générale, de réaliser l'ablation de tumeurs inopérables de petites tailles, déjà irradiées, chez un patient qui n'a pas de métastases. La mise en place d'une aiguille au sein de la lésion est réalisée sous guidage d'imagerie par le radiologue. L'application d'un courant alternatif produit un échauffement des tissus et entraîne leur destruction.
- **La chimioembolisation** artérielle est une technique de destruction tumorale; on agit directement sur la tumeur en délivrant un produit de chimiothérapie associé à une substance d'embolisation qui bloque la circulation sanguine.
- **La cryothérapie** est une technique basée sur le traitement de la tumeur par le froid, dans le but de la détruire.
- **La cimentoplastie** permet la consolidation d'un ou de plusieurs os par l'injection d'un ciment orthopédique au sein de la structure osseuse fragilisée. C'est un acte interventionnel qui réduit les risques d'aggravation (fracture, douleur).
- **L'endoprothèse** est une option thérapeutique qui permet de supprimer les symptômes liés à un obstacle, d'améliorer la qualité de vie, de poursuivre un traitement : prothèse biliaire, prothèse duodénale... La sonde JJ (double J) est une endoprothèse.

La radiologie interventionnelle représente une alternative ou un complément à la chirurgie conventionnelle et permet le traitement de lésions localisées majoritairement secondaires en évitant des gestes chirurgicaux importants, notamment chez les sujets fragiles. Elle apporte un bénéfice non négligeable pour le confort du patient.

## Les radiochimiothérapies concomitantes

Au décours de la RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire), la discussion collégiale du dossier du patient valide le type de protocole radiochimio concomitante indiqué pour le patient, ce qui détermine la prescription des examens complémentaires et le mode d'hospitalisation.

L'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie ou à la curiethérapie a pour but de renforcer l'action respective de chacun des traitements : la chimiothérapie a sa propre action de destruction des cellules cancéreuses, qu'elle rend aussi plus sensibles aux rayonnements.

La radiochimiothérapie concomitante est parfois utilisée en complément de la chirurgie.

L'importance réside dans la **synchronisation** de l'administration de chimiothérapie et la séance de radiothérapie. Tout retard peut avoir une incidence sur l'efficacité du traitement, d'où l'importance de communiquer entre les différents services, pour convenir entre infirmiers et manipulateurs en électroradiologie d'une organisation respectueuse des délais liés aux différents traitements.

## La chirurgie

La chirurgie est un des traitements principaux du cancer. Elle a beaucoup évolué ces dernières années. La chirurgie, avec la biopsie, permet de faire le diagnostic histologique de la tumeur. L'exérèse de la tumeur peut être totale, avec un objectif curatif, il faut dans ce cas que les berges de la zone où l'exérèse a eu lieu soient « saines ». Elle peut être partielle et sera complétée par un autre traitement comme la radiothérapie, la curiethérapie, la chimiothérapie. La chirurgie peut être indiquée pour l'exérèse d'une métastase unique hépatique, pulmonaire, cérébrale. D'autres actes chirurgicaux (drainage d'un épanchement pleural ou péricardique, intervention sur une compression médullaire, biopsie chirurgicale d'un organe profond...) sont réalisés.